

Новые возможности фармакотерапии системной красной волчанки: перспективы применения анифролумаба (моноклональные антитела к рецепторам интерферона типа I)

Е.Л. Насонов^{1,2}, А.С. Авдеева¹, Т.В. Попкова¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonov Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34a
²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Контакты: Насонов Евгений Львович, nasonov@iramn.ru

Contacts: Evgeny Nasonov, nasonov@iramn.ru

Поступила 19.07.2021
Принята 05.09.2021

Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным молекулам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов. По современным представлениям, один из ключевых механизмов иммунопатогенеза СКВ связан с нарушениями регуляции синтеза интерферона (ИФН) типа I. Комплекс данных, полученных в процессе фундаментальных и клинических исследований, послужил основанием для разработки нового подхода к фармакотерапии СКВ, связанного с использованием моноклональных антител (мАТ), блокирующих активность ИФН типа I или его рецепторов. В ряду этих препаратов особое место занимает анифролумаб (АФМ) (ранее известный как MEDI-546), представляющий собой человеческие IgG1 к мАТ, связывающиеся с клеточными рецепторами для ИФН-α. В статье рассматриваются материалы основных исследований, касающихся эффективности и безопасности АФМ при СКВ, и перспективы применения этого препарата в лечении данного заболевания.

Ключевые слова: системная красная волчанка, интерферон, генно-инженерные биологические препараты, анифролумаб

Для цитирования: Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Попкова ТВ. Новые возможности фармакотерапии системной красной волчанки: перспективы применения анифролумаба (моноклональные антитела к рецепторам интерферона типа I). *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(5):537–546.

NEW POSSIBILITIES OF PHARMACOTHERAPY FOR SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: PROSPECTS FOR THE USE OF ANIFROLUMAB (MONOCLONAL ANTIBODIES TO TYPE I INTERFERON RECEPTORS)

Evgeny L. Nasonov^{1,2}, Anastasia S. Avdeeva¹, Tatiana V. Popkova¹

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic autoimmune rheumatic disease of unknown etiology, characterized by overproduction of organ-specific autoantibodies to various components of the cell nucleus and the development of immune-inflammatory damage to internal organs. According to modern concepts, one of the key mechanisms of SLE immunopathogenesis is associated with dysregulation of type I interferon (IFN) synthesis. The complex of data obtained in the process of fundamental and clinical research served as the basis for the development of a new approach to the pharmacotherapy of SLE, associated with the use of monoclonal antibodies (mAbs) that block the activity of IFN type I or its receptors. Among these drugs, anifrolumab (AFM) occupies a special place, which is a human IgG1 mAbs that bind to cellular receptors for IFN-α. The article discusses the materials of the main studies concerning the efficacy and safety of AFM in SLE, and the prospects for the use of this drug in the treatment of this disease.

Key words: systemic lupus erythematosus, interferon, genetically engineered biological drugs, anifrolumab

For citation: Nasonov EL, Avdeeva AS, Popkova TV. New possibilities of pharmacotherapy for systemic lupus erythematosus: Prospects for the use of anifrolumab (monoclonal antibodies to type I interferon receptor). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(5):537–546 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-537-546

Системная красная волчанка (СКВ) — аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным молекулам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [1]. Центральный механизм иммунопатологии СКВ — нарушение иммунологической толерантности, приводящей к неконтролируемой активации В-клеточного иммунного ответа, развитие которой определяется комбинацией генетической (и эпигенетической) предрасположенности, факторов внешней среды (ультрафиолетовое

облучение, вирусные инфекции и др.) и кишечного дисбиоза [2]. Стратегической целью лечения СКВ является достижение состояния ремиссии (или низкой активности) [3–5]. Несмотря на увеличение продолжительности жизни пациентов с СКВ, связанной в первую очередь с совершенствованием тактики применения глюкокортикоидов (ГК) и иммуносупрессивных препаратов, частота летальных исходов остается существенно выше, чем в популяции, а адекватный контроль активности заболевания достигается не более чем у половины пациентов [6]. Прогресс фундаментальных исследований,

способствующий лучшему пониманию механизмов иммунопатогенеза СКВ, послужил теоретическим обоснованием для разработки широкого спектра новых подходов к фармакотерапии СКВ [5, 7, 8]. Особое внимание привлечено к нарушениям регуляции синтеза интерферонов (ИФН) типа I (ИФН- α и ИФН- β) [9–11]. Напомним, что в норме синтез ИФН типа I имеет критическое значение для поддержания баланса между оптимальной защитой от вирусных инфекций и минимизацией коллатеральных органических повреждений, которые потенциально могут развиваться при гиперактивации иммунной системы, индуцированной различными патогенными стимулами. ИФН типа I (в меньшей степени – ИФН типа III) принимают участие в регуляции не менее чем 10% генов организма человека, экспрессия которых зависит от типа клеток, распределения клеточных рецепторов и характера активационных стимулов [12]. В то время как на фоне вирусных инфекций контролируемый синтез ИФН типа I, индуцируя дифференцировку В-клеток в плазматические клетки, синтезирующих анти-вирусные антитела и генерацию В-регуляторных (рег.) клеток, участвует в поддержании иммунного гомеостаза, при СКВ отмечается перманентная гиперпродукция ИФН типа I. Примечательно, что из более чем 100 генов, ассоциирующихся с развитием СКВ, более половины связаны с регуляцией синтеза и сигнализации ИФН типа I, и наиболее значимыми из них являются гены *TLR7* (Toll-like receptor 7), *IRF5* (Interferon Regulatory Factor 5), *TYK2* (non-receptor tyrosine-protein kinase 2), *STAT4* (signal transducer and activator of transcription 4) и др. Ведущий механизм активации синтеза ИФН типа I при СКВ связан с нарушением клиренса нуклеиновых кислот (НК), высвобождающихся из подвергнутых апоптозу и нетозу (NET – neutrophil extracellular traps) клеток, приводящий к образованию «интерферогенных» иммунных комплексов (ИК), включающих НК, НК-связывающие белки и антиядерные антитела. Этому способствует как усиление образования NETs, характерное для СКВ, так и ослабление функции внеклеточной ДНКазы I. В свою очередь НК и ИК, связываясь с *TLR7* и *TLR9*, локализованными в эндосомах плазматоидных дендритных клеток (ДК), индуцируют синтез ИФН типа I. Следует подчеркнуть, что, хотя практически все ядродержащие клетки обладают способностью синтезировать и активироваться под действием ИФН типа I, его основным источником являются именно плазматоидные ДК, которые генерируют его в 1000 раз сильнее, чем другие клетки. В качестве дополнительных стимулов для синтеза ИФН типа I выступают митохондриальная ДНК, комплекс, состоящий из катионного антимикробного пептида LL37 и ДНК и белок HMGB1 (high mobility group box chromosomal protein 1). Данные, касающиеся биологических эффектов ИФН типа I, участвующих в иммунопатогенезе СКВ, и молекулярных механизмов его внутриклеточной сигнализации, представлены в нашей предыдущей публикации [10] и обзорах других авторов [9, 11].

В клинических исследованиях для характеристики гиперпродукции ИФН типа I используют показатель, который получил название «ИФН типа I генный автограф» (IFNGS, type I IFN gene signature) [13]. Он основан на оценке экспрессии определенного спектра генов ИФН (*IFI27*, *IFI44*, *IFI44L*, *RSAD2* и др.) с использованием полимеразной цепной реакции и позволяет условно стратифицировать статус синтеза ИФН типа I на «высокий» и «низкий».

Совсем недавно разработан высокочувствительный метод определения самого ИФН- α в сыворотке крови, результаты которого в целом коррелируют с параметрами экспрессии генов ИФН типа I [14, 15]. Следует подчеркнуть, что методы определения IFNGS недостаточно стандартизованы, а результаты зависят от композиции исследуемых клеток (цельная кровь, отдельные клеточные популяции) и числа исследуемых генов ИФН типа I. Кроме того, отмечается значительный перекрест экспрессии генов, индуцируемых ИФН типа I, II и III. Все это вместе взятое затрудняет интерпретацию результатов определения IFNGS в клинической практике, хотя и установлено, что при СКВ выявляются более сложные «паттерны» экспрессии генов ИФН типа I, чем при вирусных инфекциях [16]. Не удивительно, что данные, касающиеся взаимосвязи между выраженностью экспрессии IFNGS и клиническими характеристиками СКВ, противоречивы. Предполагается, что высокие значения IFNGS, выявляемые уже в преклинической стадии СКВ [17, 18], являются биомаркером общей тяжести СКВ, прогностическим показателем высокого риска развития обострения [19] и отражают глобальное нарушение иммунорегуляции, характерное для этого заболевания [9]. Хотя по данным перекрестных исследований высокие значения IFNGS ассоциируются с активностью СКВ [20–23], при динамическом исследовании этой связи установлено не было [24, 25]. Имеются данные о том, что экспрессия некоторых ИФН-отвечающих генов может отражать активность СКВ [26, 27], но это не нашло подтверждения в более поздних исследованиях [28]. Установлено, что гиперпродукция ИФН- α ассоциируется с обнаружением «волчаночных» аутоантител, в первую очередь к РНК-содержащим антигенам [21, 22, 29–31], но их уровень не коррелирует с активностью СКВ и не меняется на фоне терапии. Примечательно, что при СКВ присутствуют естественные аутоантитела к ИФН типа I – как правило, у пациентов с низкой активностью заболевания [32], а при COVID-19 – напротив, у пациентов с тяжелым течением инфекции [33]. Эти данные отражают важную роль ИФН типа I в развитии эффективного противовирусного иммунного ответа у пациентов с COVID-19 и создают предпосылки для расшифровки механизмов взаимосвязи между вирусной инфекцией и аутоиммунитетом в целом. Следует особо подчеркнуть, что гиперпродукцию ИФН типа I при СКВ ассоциируют с развитием широкого спектра клинических проявлений, с одной стороны, наблюдаемых при вирусных инфекциях, а с другой стороны – характерных для СКВ. К ним относятся лихорадка, усталость, миалгии, артралгии, головные боли, плеврит, а также гематологические нарушения (анемия, нейтропения, лимфопения, тромбоцитопения), поражение кожи, суставов, почек и центральной нервной системы (ЦНС). Например, при исследовании биопатов органов-мишеней, полученных от пациентов с СКВ, оказалось, что IFNGS коррелирует с активностью поражения кожи [34, 35], выявляется в синовиальной ткани у пациентов с артритом [36], в ткани почек при волчаночном нефрите [37], а увеличение концентрации ИФН- α в спинномозговой жидкости отмечено у пациентов с поражением центральной нервной системы [38].

Комплекс данных, полученных в процессе фундаментальных и клинических исследований, послужил основанием для разработки нового подхода к фармакотерапии СКВ, связанного с использованием моноклональных

антител (мАТ), блокирующих активность ИФН типа I или его рецепторов [39–41]. В ряду этих препаратов особое место занимает анифролумаб (АФМ; ранее известный как MEDI-546), представляющий собой человеческие IgG1к мАТ, связывающиеся с клеточным рецептором для ИФН- α – IFNAR1 (Interferon Alpha And Beta Receptor Subunit 1) с высокой афинностью и специфичностью [42, 43]. АФМ индуцирует интернализацию IFNAR1, тем самым снижая его мембранную экспрессию, необходимую для сборки функционального ИФН-рецептора, состоящего из двух субъединиц – IFNAR1 и IFNAR2. Молекула АФМ специально сконструирована с тройной мутацией L234F/L235E/P331S в гене тяжелой цепи Ig, что приводит к снижению связывания молекул АФМ с мембранными клеточными Fc-рецепторами. Поэтому при введении в организм человека АФМ не обладают способностью индуцировать антитело-зависимую и комплемент-зависимую клеточную цитотоксичность, что снижает риск развития инфузионных реакций. При моделировании популяционной фармакокинетики было установлено, что у пациентов с высокими значениями IFNGS и избыточной массой тела наблюдается усиление клиренса АФМ, и оптимальной является доза препарата 300 мг каждые 4 недели [44].

При изучении механизмов действия АФМ было показано, что блокада IFNAR1-опосредованной сигнализации ассоциируется с широким спектром молекулярных и клеточных эффектов: подавление экспрессии ИФН-отвечающих генов; фосфорилирование STAT 1 (signal transducer and activator of transcription); синтез ИФН типа I и провоспалительных цитокинов; гиперэкспрессия молекул ко-стимуляции на мембране плазматоидных ДК; дифференцировка плазматоидных ДК и В-клеток [45]. Отмечено снижение концентрации TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand), увеличение которого ранее обнаружено при СКВ [46], а также IP-10 (interferon gamma-induced protein 10) и програнулина (регулируют рекрутирование иммунных клеток в зону воспаления), ассоциирующихся с активностью СКВ [47, 48]. К другим важным эффектам АФМ следует отнести нормализацию концентрации В-клеточных цитокинов, таких как BAFF (B cell activating factor belonging to the TNF family), в регуляции синтеза которого участвует ИФН типа I [49]. На фоне лечения АФМ пациентов с СКВ наблюдается быстрая нормализация уровня лимфоцитов, нейтрофилов, моноцитов и тромбоцитов, циркулирующих CD4⁺- и CD8⁺-Т-клеток и В-клеток памяти. Примечательно, что мАТ к BAFF (белимумаб), которые успешно применяются при СКВ [50], вызывают снижение уровня наивных и «переключенных» В-клеток,

но не влияют на В-клетки памяти [51]. Отмечена тенденция к нормализации уровня антител к двуспиральной (дс) ДНК (анти-дсДНК) и компонентов комплемента (С3, С4, СН50). Кроме того, у подавляющего большинства пациентов с СКВ лечение АФМ ассоциировалось с подавлением базальной экспрессии IFNGS. Так, через 24 нед. средний уровень индекса супрессии 21 гена, характеризующего IFNGS, составил 89,7% при дозе АФМ 300 мг каждые 4 нед. и 91,7% при дозе АФМ 1000 мг каждые 4 нед. При этом подавление IFNGS (у пациентов с исходной гиперэкспрессией этих генов) выявлялось уже через 12 нед. и сохранялась в течение 52 нед. [52].

Эффективность

Программа клинических исследований АФМ при СКВ включала серию рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РПКИ) фазы I, фазы II (MUSE [53, 54]) и фазы III (TULIP-1 (Treatment of Uncontrolled Lupus via the IFN Pathway) [52], TULIP-2 [55]) и РПКИ пациентов с волчаночным нефритом (ВН) – TULIP-LN (фаза II) [56] (табл. 1).

Основные результаты, касающиеся эффективности и безопасности АФМ при СКВ, суммированы в серии аналитических обзоров [59, 60] и метаанализах РПКИ [61–63].

Все РПКИ АФМ при СКВ проходили по сходному плану, их длительность составляла 52 недели. В них включались пациенты с умеренной/высокой активностью СКВ, сохраняющейся несмотря на стандартную терапию (СТ) (ГК, аминохинолиновые препараты, иммунодепрессанты): индекс SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) ≥ 6 , индекс BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) 2004 A ≥ 1 или BILAG-2004 B ≥ 2 в сочетании со значением PGA (Physician's Global Assessment) ≥ 1 . В РПКИ MUSE, TULIP-1 и TULIP-2 не включались пациенты с активным ВН и тяжелым поражением ЦНС. Исходные характеристики пациентов во всех исследованиях существенно не различались. Средний возраст пациентов колебался от 39 до 41 года, более 80% пациентов были женского пола. Средние значения SLEDAI-2K варьировали от 10,7 до 11,5, у 69% (TULIP-1) и 73% (TULIP-2) пациентов значения SLEDAI-2K были ≥ 10 . В РПКИ TULIP-1 и TULIP-2 45% пациентов имели тяжелое (BILAG-2004 A ≥ 1), 43,3% пациентов – умеренное течение заболевания (BILAG-2004 B ≥ 2) (табл. 1). В РПКИ MUSE средние значения общего счета BILAG-2004 колебались от 19,6 до 19,8. У большинства пациентов имело место активное поражение кожи и суставов: индекс CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity

Таблица 1. Программа клинических исследований анифролумаба при системной красной волчанке

| Исследование | Фаза | Характеристика пациентов | Основные задачи исследований |
|---|------|--|--|
| NCT0201625 [57] | I | 30 здоровых добровольцев | Безопасность, переносимость, фармакокинетика |
| NCT01438489 MUSE [53] | II | 305 пациентов с умеренной/тяжелой СКВ | Эффективность и безопасность 2 схем применения АФМ (в/в) |
| NCT01559090 [58] | II | 20 пациентов с умеренной/тяжелой СКВ | Безопасность, переносимость, фармакокинетика |
| NCT01753193 [58] | II | 218 пациентов с умеренной/тяжелой СКВ | Длительная безопасность, переносимость и иммуногенность |
| NCT02446899 TULIP-1 [52] | III | 373 пациента с умеренной/тяжелой АНФ-позитивной СКВ | См. таблицу 2 |
| NCT02446912 TULIP-2 [55] | III | 460 пациентов с умеренной/тяжелой АНФ-позитивной СКВ | См. таблицу 2 |
| NCT02547922 TULIP-LN (145 пациентов) [56] | II | 145 пациентов с волчаночным нефритом | См. текст |

Примечание: СКВ – системная красная волчанка; АФМ – анифролумаб; в/в – внутривенно; АНФ – антинуклеарный фактор

Index) – 6,7–8,5, число припухших (ЧПС) и болезненных суставов (ЧБС) $\geq 6,2$ и $\geq 9,0$ соответственно. У большинства пациентов (74,5–83,3%), отмечены высокие значения индекса IFNGS. Характеристика РПКИ фазы III TULIP-1 и TULIP-2, послуживших основанием для регистрации АФМ для лечения СКВ, представлена в таблице 2.

По данным РПКИ MUSE [53], через 24 и 54 недели эффективность терапии по индексу SRI (SLE (Systemic Lupus Erythematosus) Responder Index) 4 (первичная конечная точка) и вторичным конечным точкам (снижение значений индекса BICLA (BILAG-Based Composite Lupus Assessment), дозы ГК, индекса CLASI, суставного счета) была статистически значимо выше в группе пациентов, получавших АФМ в дозе 300 мг, чем в группе плацебо, и ассоциировалась с высокими исходными значениями IFNGS (табл. 3).

Материалы, касающиеся эффективности АФМ в РПКИ TULIP-1 и TULIP-2, суммированы в таблице 4.

Как видно из таблицы 4, хотя в исследовании TULIP-1 эффективность терапии АФМ по индексу SRI (4) по сравнению с плацебо не различалась, отмечена положительная динамика других параметров, отражающих эффективность терапии, включая снижение дозы ГК, значений индексов CLASI и BICLA, что было подтверждено в РПКИ TULIP-2 и при суммарном анализе материалов TULIP-1 и TULIP-2 [64, 65]. Во всех РПКИ продемонстрирован статистически значимый эффект ($>16\%$) по индексу BICLA (через 52 нед.) по сравнению с плацебо. В РПКИ MUSE и TULIP-2 отмечена статистически значимая положительная динамика индекса SRI (4). Дополнительными подтверждениями эффективности АФМ при СКВ служат стероид-сберегающий эффект, положительная динамика кожных и суставных проявлений, снижение частоты обострений (с 8–12 до 52 нед.). Данные суммарного анализа РПКИ TULIP-1 и TULIP-2 показали, что группе пациентов, получавших АФМ ($n=360$), частота обострений (≥ 1) составила

Таблица 2. Характеристика рандомизированных плацебо-контролируемых исследований фазы III TULIP-1 и TULIP-2

| Показатель | TULIP-1 [52] | TULIP-2 [55] |
|--------------------------|---|---|
| Число пациентов | 457 (123 центра) | 362 (119 центров) |
| Характеристика пациентов | Взрослые с умеренной/высокой активностью СКВ (SLEDAI-2K ≥ 6 , BILAG A ≥ 1 или BILAG B ≥ 2 , PGA ≥ 1) | |
| Лечение | Рандомизация 1:2:2 при скрининге · АФМ 150 мг ($n=93$) · АФМ 300 мг ($n=180$) · Плацебо ($n=184$) | Рандомизация 1:2:2 при скрининге · АФМ 300 мг ($n=180$) · Плацебо ($n=182$) |
| Конечные точки | В/в, 1 раз в 4 недели Первичная: · SRI (4), 52 нед. Вторичные: · BICLA, 52 нед. · SRI (4) у пациентов с высоким IFNGS, 52 нед. · SRI (4), 24 нед. · Стабильное снижение дозы ГК, 52 нед. · CLASI, 12 нед. · Годовая частота обострений | Первичная: · BICLA, 52 нед. Вторичные: · BICLA, 52 нед. · BICLA у пациентов с высоким IFNGS, 52 нед. · Стабильное снижение дозы ГК, 52 нед. · CLASI, 12 нед. · Положительная динамика воспаления суставов, 52 нед. · Годовая частота обострений |

Примечание: TULIP – Treatment of Uncontrolled Lupus via the IFN Pathway; СКВ – системная красная волчанка; SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; BILAG – British Isles Lupus Assessment Group; PGA (Physician's Global Assessment); АФМ – анифролумаб; в/в – внутривенно; SRI – SLE (Systemic Lupus Erythematosus) Responder Index; BICLA – BILAG-Based Composite Lupus Assessment; IFNGS – IFN (Interferon) Gene Signature; ГК – глюкокортикоиды; CLASI – Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index

Таблица 3. Эффективность терапии анифролумабом при системной красной волчанке (исследование MUSE)

| Показатель | Анифролумаб, 300 мг ($n=99$) | Анифролумаб, 1000 мг ($n=104$) | Плацебо ($n=102$) |
|---|--------------------------------|----------------------------------|---------------------|
| 24 недели | | | |
| Снижение индекса SRI (4), % | 34,3 ($p=0,014$) | 28,8 ($p=0,063$) | 17,6 |
| | Высокие значения IFNGS | | |
| | 36,0 ($p=0,004$) | 28,2 ($p=0,029$) | 13,2 |
| | Низкие значения IFNGS | | |
| | 29,2 | 30,8 | 30,8 |
| Снижение индекса CLASI $\geq 50\%$, % | 63,0 ($p=0,013$) | 58,3 (н/з) | 30,8 |
| Снижение суставного счета $\geq 50\%$, % | 69,6 ($p=0,38$) | 64,6 (н/з) | 48,6 |
| 52 недели | | | |
| SRI (4), % | 51,5 ($p<0,001$) | 38,5 ($p=0,48$) | 25,5 |
| | Высокие значения IFNGS | | |
| | 52,0 ($p<0,001$) | 38,5 ($p=0,013$) | 19,7 |
| | Низкие значения IFNGS | | |
| | 50,5 ($p=0,514$) | 38,5 ($p=0,849$) | 42,3 |
| Снижение индекса BICLA, % | 53,5 ($p<0,001$) | 41,2 ($p=0,018$) | 25,7 |
| Снижение дозы ГК $\leq 7,5$ мг/сут., % | 56,4 ($p<0,001$) | 31,7 (н/з) | 26,6 |

Примечание: SRI – SLE (Systemic Lupus Erythematosus) Responder Index; IFNGS – IFN (Interferon) Gene Signature; CLASI – Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index; н/з – различия статистически не значимы; BICLA – BILAG-Based Composite Lupus Assessment; ГК – глюкокортикоиды

Таблица 4. Эффективность анифролумаба по данным исследований TULIP-1 и TULIP-2

| Показатели | Анифролумаб | Плацебо | Статистическая значимость различий |
|--|--|----------------|--|
| TULIP-1, 52 недели | | | |
| Снижение индекса SRI (4), <i>n/N</i> (%) | 18/180 (47%) Высокие значения IFNGS | 79/184 (43%) | <i>p</i> =0,45 |
| | 71/148 (48%) | 63/151 (42%) | <i>p</i> =0,261 |
| Снижение дозы ПРЕД $\leq 7,5$ мг/сут., <i>n/N</i> (%) | 50/130 (49%) | 33/102 (32%) | <i>p</i> =0,013 |
| Снижение индекса CLASI $\geq 50\%$ (12 нед.), <i>n/N</i> (%) | 25/58 (43%) | 14/54 (26%) | <i>p</i> =0,034 |
| Снижение суставного счета $\geq 50\%$, <i>n/N</i> (%) | 37/70 (53%) | 22/68 (32%) | CP – 20,7% (95% ДИ: 4,7–37,7) |
| Снижение индекса BICLA, <i>n/N</i> (%) | 83/180 (46%) | 54/184 (30%) | CP – 16,4% (95% ДИ: 6,7–26,2) OP=1,93 (95% ДИ: 1,38–2,73) |
| TULIP-2, 52 недели | | | |
| Снижение индекса BICLA, <i>n/N</i> (%) | 47,8 Высокие значения IFNGS | 31,5 | <i>p</i> =0,001 |
| | 72/150 (48,0%) | 46/151 (31,5%) | <i>p</i> =0,002 |
| | Низкие значения IFNGS | | |
| | 14/30 (46,7%) | 11/31 (35,5%) | <i>n/z</i> |
| Снижение дозы ПРЕД $\leq 7,5$ мг/сут. | 45/87 (51,7%) | 25/83 (30,1%) | <i>p</i> =0,01 |
| Снижение индекса CLASI $\geq 50\%$ (12 нед.) | 24/29 (49,0%) | 10/40 (25,0%) | <i>p</i> =0,04 |

Примечание: TULIP – Treatment of Uncontrolled Lupus via the IFN Pathway; SRI – SLE (Systemic Lupus Erythematosus) Responder Index; IFNGS – IFN (Interferon) Gene Signature; ПРЕД – преднизолон; CLASI – Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index; CP – средние различия; ДИ – доверительный интервал; BICLA – BILAG-Based Composite Lupus Assessment; OP – отношение рисков; *n/z* – различия статистически не значимы

33,6%, а в группе плацебо – 42,9% [64], у пациентов, которым удалось снизить дозу ГК $\leq 7,5$ мг/сут., – 20,8 и 45,8% соответственно. Напротив, при невозможности снизить дозу ГК частота обострений в группе АФМ (50,5%) и плацебо (51,6%) не различалась. В целом 40% (17/190) пациентов, получавших АФМ, снизили дозу ГК, в то время как в группе плацебо – у 17,3% (32/185) пациентов. При более детальном анализе пациентов, вошедших в программы TULIP [65], оказалось, что лечение АФМ по сравнению с плацебо ассоциировалось с положительной динамикой кожной сыпи как компонента индексов SLEDAI-2K (полное исчезновение) (различия – 13,5%), BILAG (снижение тяжести по крайней мере на 1 балл) (различия – 16,1%), CLASI ($\geq 50\%$ -е улучшение) (различия – 18,1%) (*p*<0,001 во всех случаях). Сходные данные получены в отношении влияния терапии АФМ на поражение суставов: по индексу SLEDAI-2K различия составили 8,2% (*p*=0,0029), по индексу BILAG – 11,8% (*p*=0,002), по снижению ЧПС/ЧБС ($\geq 50\%$) – 12,6% (*p*=0,016). D. Isenberg и соавт. [66] проанализировали эффективность терапии АФМ по 5 комбинированным конечным точкам: BICLA через 52 нед. и стойкое снижение дозы ГК; BICLA через 52 нед. и отсутствие обострений через 12 нед.; BICLA через 52 нед., стойкое снижение дозы ГК и отсутствие обострений через 12 нед.; увеличение эффективности терапии по BICLA, ведущее к полному снижению активности по BILAG-2004; эффективность терапии по BICLA и SRI (4). Оказалось, что лечение АФМ ассоциируется со статистически значимым увеличением эффективности терапии по индексу BICLA в сочетании со стойким снижением дозы ГК и отсутствием обострений (различия – 15,3–19,3%; *p*≤0,006), нарастанием эффективности терапии (индекс BICLA) (различия – 11,1–14,1%; *p*≤0,017) и эффективностью терапии по индексам BICLA и SRI (4) (различия – 14,3–28,6%; *p*≤0,004). По данным R. Furie и соавт. [67], проводивших post hoc анализ материалов РПК TULIP-1 и TULIP-2, у «ответчиков» по индексу BICLA (*n*=318) отмечено статистически значимое улучшение широкого спектра показателей, включая

снижение частоты обострений, дозы ГК $\leq 7,5$ мг/сут., а также более выраженная положительная динамика индексов FACIT-Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue) и SF-36 (Short Form 36 Health Survey), отражающих качество жизни пациентов, снижение частоты госпитализаций или необходимости госпитализаций в отделение интенсивной терапии, по сравнению с пациентами с неэффективностью терапии АФМ (*p*<0,001 во всех случаях).

Данные метаанализа РПК MUSE и TULIP, в которые вошли 839 пациентов, получавших АФМ (*n*=372) и плацебо (*n*=467) [63], свидетельствуют о более высокой эффективности АФМ по сравнению с плацебо в отношении следующих параметров: эффект по индексу BICLA (отношение шансов (ОШ) – 0,44; 95%-й доверительный интервал (ДИ): 0,34–0,59; *p*<0,00001); снижение $\geq 50\%$ счета CLASI (ОШ=0,36; 95% ДИ: 0,21–0,60; *p*=0,0001); эффект по индексу SRI (4) (ОШ=0,52; 95% ДИ: 0,30–0,90; *p*=0,02). Сходные данные получены в другом метаанализе [61], включавшем 459 пациентов, леченых АФМ, и 468 пациентов, получавших плацебо. Установлено, что лечение АФМ ассоциировалось с увеличением эффективности терапии по индексам SRI (4) (ОШ=1,91; *p*=0,02), BICLA (ОШ=2,25; *p*<0,00001), снижением $\geq 50\%$ по индексу CLASI (ОШ=2,79, *p*=0,0002 через 12 нед., ОШ=2,61, *p*=0,004 через 52 нед.) и возможностью стойкого снижения дозы ГК $\leq 7,5$ мг/сут. (ОШ=2,25; *p*<0,00001). Примечательно, что по данным открытой фазы исследования MUSE, отмена терапии АФМ приводит к обострению заболевания, в первую очередь в отношении суставных и мышечно-скелетных проявлений [68].

Поражение почек

Хотя, как уже отмечалось, в РПК MUSE и TULIP волчаночный нефрит был критерием исключения, post hoc анализ материалов этих исследований свидетельствует об определенной эффективности АФМ в отношении

поражения почек [69], которое определялось при наличии почечного индекса BILAG-2004 A–C, SLEDAI-2K > 0, соотношении белок/креатинин в суточной моче (БКМ) > 0,5 мг/мг. Установлено, что у пациентов с СКВ с поражением почек лечение АФМ ассоциируется с тенденцией к снижению числа пациентов с БКМ > 0,5, обострений почечной патологии (по индексу BILAG-2004), приемом более низкой дозы ГК, а также увеличением концентрации С3 и С4 компонентов комплемента.

Это послужило основанием для оценки эффективности АФМ у пациентов с ВН в рамках в РПКИ фазы II TULIP-LN (NCT02547922), в которое были включены 145 пациентов (см. табл. 1) [56]. Пациенты были рандомизированы на три группы (1:1:1): АФМ, 300 мг ($n=45$); интенсивный режим (ИР) назначения АФМ (3 дозы по 900 мг, затем по 300 мг) ($n=51$); плацебо ($n=51$). Первичной конечной точкой (52 нед.) была динамика БКМ в суточной моче в сравнении с исходным показателем, вторичными конечными точками — полный почечный ответ (ППО), который определялся как БКМ $\leq 0,7$ мг/мг, скорость клубочковой фильтрации ≥ 60 мл/мин/1,73 м² или отсутствие снижения этого показателя на $\geq 20\%$; возможность продолжения терапии без использования не разрешенных по протоколу лекарственных препаратов. Через 52 нед. различий в динамике БКМ в сравниваемых группах не отмечено, однако у пациентов, получавших АФМ в ИР, выявлена тенденция к увеличению частоты развития ППО по сравнению с плацебо (45,5% против 31,1% соответственно).

Кардиометаболические эффекты

Атеросклеротическое поражение сосудов рассматривается как одна из ведущих причин преждевременной летальности у пациентов с СКВ [70]. Полагают, что наряду с другими «атерогенными» механизмами ИФН типа I принимает участие в поражении сосудистой стенки при этом заболевании [71, 72]. Имеются данные о связи между гиперэкспрессией ИФН типа I, нарушением функции сосудистого русла и кардиоваскулярными осложнениями при СКВ [73]. В рамках РПКИ MUSE были изучены кардиометаболические эффекты АФМ [74]. Было показано, что активация ИФН типа I ассоциируется с образованием NETs, увеличением концентрации фактора некроза опухоли (ФНО) α и интерлейкина (ИЛ) 10. При этом на фоне лечения АФМ отмечено статистически значимое снижение содержания NET, GlucA (продукт ацетилирования глюкопротеина) и увеличение эффлюкса холестерина, а также снижение концентрации ФНО- α и ИЛ-10. В этой связи следует напомнить, что образование NETs ассоциируется с кардиоваскулярным риском при СКВ [75, 76]. В крови пациентов с СКВ отмечено увеличение уровня гранулоцитов низкой плотности, для которых характерно усиление образования NETs, коррелирующее с сосудистым воспалением и выраженностью атеросклеротического поражения сосудов [75]. GlucA является предиктором субклинического атеросклероза при СКВ и других иммуновоспалительных ревматических заболеваниях [77], ИЛ-10 нарушает дифференцировку эндотелиальных клеток [78].

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР)

По данным РПКИ и результатам открытой фазы РПКИ MUSE, лечение АФМ хорошо переносит-

ся и редко вызывает НЛР, общая частота которых составляет 85–89%, в то время как в группе плацебо — 77–88% [54, 57, 58, 79]. Наиболее частыми НЛР были инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, инфузионные реакции. В подавляющем большинстве случаев инфузионные реакции были минимальными или умеренными, сообщается только об одном случае анафилаксии у пациента, получавшего лечение АФМ в дозе 150 мг (TULIP-1). Тяжелые НЛР наблюдаются у 8–16% пациентов, получавших АФМ, и у 16–19% пациентов в группе плацебо. Имело место только 2 летальных исхода, связанных с развитием тяжелой пневмонии. НЛР, ведущие к прерыванию лечения, встречаются очень редко, но их частота в исследовании TULIP-I, была выше, чем в контроле (6% и 3% соответственно). На фоне лечения АФМ отмечено увеличение частоты герпетической инфекции (5–7%) по сравнению с контролем (1–2%) [80].

Перспективы

Данные клинических исследований АФМ свидетельствуют о том, что в арсенал фармакотерапии СКВ вошел новый эффективный препарат, разработка которого является примером беспрецедентно быстрого внедрения достижений фундаментальных исследований в клиническую практику как основной парадигмы трансляционной и персонифицированной медицины [81, 82]. Связь между эффективностью АФМ при СКВ и гиперэкспрессией ИФН типа I является убедительным подтверждением концепции о существовании ИФН типа I опосредованного субтипа этого заболевания [83]. При обсуждении перспектив применения АФМ для лечения СКВ привлекает внимание изучение механизмов его стероид-сберегающего эффекта [84]. Напомним, ГК обладают мощными геномными и негеномными клеточно-специфическими механизмами действия, проявляющимися чрезвычайно широким спектром периферических противовоспалительных и иммуномодулирующих эффектов [85, 86]. В недавних исследованиях было показано, что ГК оказывает глобальное регулирующее действие более чем на 9000 генов, составляющих около 17% транскриптома человека [86]. Однако несмотря на полувековую историю применения ГК при СКВ, глюкокортикоидная терапия носит эмпирический характер, не соответствует критериям медицины, основанной на доказательствах [87], а длительное применение ГК ассоциируется с развитием не только тяжелых НЛР, но и необратимых (ассгуал) органических повреждений и с неблагоприятным прогнозом независимо от активности заболевания [88, 89]. Поэтому одна из важных проблем ревматологии связана с разработкой подходов к «безглюкокортикоидной» терапии СКВ [90]. Не случайно возможность минимизировать дозу ГК входит в число показателей оценки эффективности терапии СКВ [91] что нашло свое отражение в создании нового индекса активности СКВ — SLEDAI-2KG (SLEDAI-2K Glucocorticoids) [92, 93]. Хотя при СКВ обычно назначаются более высокие дозы ГК, чем при других иммуновоспалительных заболеваниях, у многих пациентов не удается достигнуть оптимального эффекта (ремиссия или низкая активность), что косвенно свидетельствует о резистентности к ГК [94]. По данным экспериментальных исследований *in vitro*, ГК обладают низкой способностью блокировать экспрессию ИФН-стимулированных генов; плазмоцитоидные

ДК резистентны к апоптозу, индуцированному ГК [95, 96], а лечение пациентов с гепатитом С препаратами ИФН приводит к снижению чувствительности к ГК [97]. Совсем недавно было показано существование взаимосвязи между экспрессией ГК-регулируемых генов (*IL2R2*, *CD163*, *ALOX15B*, *AMPH*, *VSIG4*), так называемым «ГК-автографом», и IFNGS у пациентов с СКВ [84]. У пациентов с высокими значениями IFNGS отмечено снижение экспрессии ГК-регулируемых генов по сравнению с пациентами с низкими значениями IFNGS. При этом установлено, что если ГК в минимальной степени влиял на экспрессию ИФН-индуцированных генов, то ИФН типа I модулировал экспрессию более чем трех генов, регулируемых ГК. В целом полученные результаты позволяют сделать принципиально важный вывод о низкой «чувствительности» генов ИФН типа I к ГК, а высокая экспрессия ИФН типа I, ассоциируясь с низкой эффективностью ГК-терапии при СКВ, вероятно,

является важным универсальным механизмом, определяющим резистентность к ГК в целом. Все эти данные в перспективе могут иметь важное значение для разработки новой стратегии персонифицированной фармакотерапии СКВ с использованием ингибиторов ИФН типа I, в первую очередь АФМ в процессе его широкого внедрения в клиническую практику.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16039. doi: 10.1038/nrdp.2016.39
- Tsokos GC. Autoimmunity and organ damage in systemic lupus erythematosus. *Nat Immunol*. 2020;21(6):605-614. doi: 10.1038/s41590-020-0677-6
- Fanouriakis A, Bertsias G. Changing paradigms in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2019;6(1):e000310. doi: 10.1136/lupus-2018-000310
- Durcan L, O'Dwyer T, Petri M. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults. *Lancet*. 2019;393(10188):2332-2343. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30237-5
- Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ, Лиля АМ, Мазуров ВИ, Насонов ЕЛ. Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(1):5-14. [Solovyev SK, Aseeva EA, Popkova TV, Lila AM, Mazurov VI, Nasonov EL. Systemic lupus erythematosus: New horizons for diagnosis and therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):5-14 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-5-14
- Jorge AM, Lu N, Zhang Y, Rai SK, Choi HK. Unchanging premature mortality trends in systemic lupus erythematosus: A general population-based study (1999–2014). *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(2):337-344. doi: 10.1093/rheumatology/kex412
- Gatto M, Zen M, Iaccarino L, Doria A. New therapeutic strategies in systemic lupus erythematosus management. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(1):30-48. doi: 10.1038/s41584-018-0133-2
- Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2019;393(10188):2344-2358. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30546-X
- Crow MK, Olfieriev M, Kirou KA. Type I interferons in autoimmune disease. *Annu Rev Pathol*. 2019;14:369-393. doi: 10.1146/annurev-pathol-020117-043952
- Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(4):452-461 [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):452-461 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461
- Rönnblom L, Leonard D. Interferon pathway in SLE: One key to unlocking the mystery of the disease. *Lupus Sci Med*. 2019;6(1):e000270. doi: 10.1136/lupus-2018-000270
- Schoggins JW. Interferon-stimulated genes: What do they all do? *Annu Rev Virol*. 2019;6(1):567-584. doi: 10.1146/annurev-virol-092818-015756
- Schneider WM, Chevillotte MD, Rice CM. Interferon-stimulated genes: A complex web of host defenses. *Annu Rev Immunol*. 2014;32:513-545. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120231
- Rodero MP, Decalf J, Bondet V, Hunt D, Rice GI, Werneke S, et al. Detection of interferon alpha protein reveals differential levels and cellular sources in disease. *J Exp Med*. 2017;214(5):1547-1555. doi: 10.1084/jem.20161451
- Mathian A, Mouries-Martin S, Dorgham K, Devilliers H, Yssel H, Garrido Castillo L, et al. Ultrasensitive serum interferon-alpha quantification during SLE remission identifies patients at risk for relapse. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(12):1669-1676. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215571
- Bondet V, Rodero MP, Posseme C, Bost P, Decalf J, Haljasmägi L, et al. Differential levels of IFNα subtypes in autoimmunity and viral infection. *Cytokine*. 2021;144:155533. doi: 10.1016/j.cyt.2021.155533
- Lambers WM, Westra J, Bootsma H, de Leeuw K. From incomplete to complete systemic lupus erythematosus: A review of the predictive serological immune markers. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(1):43-48. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.11.006
- Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Панафидина ТА. Проблемы ранней системной красной волчанки в период пандемии COVID-19. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):119-128. [Nasonov EL, Popkova TV, Panafidina TA. Problems of early diagnosis of systemic lupus erythematosus during the COVID-19 pandemic. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):119-128 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-119-128
- Mai L, Asaduzzaman A, Noamani B, Fortin PR, Gladman DD, Touma Z, et al. The baseline interferon signature predicts disease severity over the subsequent 5 years in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):29. doi: 10.1186/s13075-021-02414-0
- Kirou KA, Lee C, George S, Louca K, Peterson MG, Crow MK. Activation of the interferon-alpha pathway identifies a subgroup of systemic lupus erythematosus patients with distinct serologic features and active disease. *Arthritis Rheum*. 2005;52(5):1491-1503. doi: 10.1002/art.21031
- Weckerle CE, Franek BS, Kelly JA, Kumabe M, Mikolaitis RA, Green SL, et al. Network analysis of associations between serum

- interferon-alpha activity, autoantibodies, and clinical features in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011;63(4):1044-1053. doi: 10.1002/art.30187
22. Feng X, Wu H, Grossman JM, Hanvivadhanakul P, FitzGerald JD, Park GS, et al. Association of increased interferon-inducible gene expression with disease activity and lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):2951-2962. doi: 10.1002/art.22044
23. Oke V, Gunnarsson I, Dorschner J, Eketjäll S, Zickert A, Niewold TB, et al. High levels of circulating interferons type I, type II and type III associate with distinct clinical features of active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):107. doi: 10.1186/s13075-019-1878-y
24. Landolt-Marticorena C, Bonventi G, Lubovich A, Ferguson C, Unnithan T, Su J, et al. Lack of association between the interferon-alpha signature and longitudinal changes in disease activity in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(9):1440-1446. doi: 10.1136/ard.2008.093146
25. Petri M, Singh S, Tesfayone H, Dedrick R, Fry K, Lal P, et al. Longitudinal expression of type I interferon responsive genes in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2009;18(11):980-989. doi: 10.1177/0961203309105529
26. Banchereau R, Hong S, Cantarel B, Baldwin N, Baisch J, Edens M, et al. Personalized immunomonitoring uncovers molecular networks that stratify lupus patients. *Cell.* 2016;165(3):551-565. doi: 10.1016/j.cell.2016.03.008
27. Chiche L, Jourde-Chiche N, Whalen E, Presnell S, Gersuk V, Dang K, et al. Modular transcriptional repertoire analyses of adults with systemic lupus erythematosus reveal distinct type I and type II interferon signatures. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(6):1583-1595. doi: 10.1002/art.38628
28. Petri M, Fu W, Ranger A, Allaire N, Cullen P, Magder LS, et al. Association between changes in gene signatures expression and disease activity among patients with systemic lupus erythematosus. *BMC Med Genomics.* 2019;12(1):4. doi: 10.1186/s12920-018-0468-1
29. Wither J, Johnson SR, Liu T, Noamani B, Bonilla D, Lisnevskaja L, et al. Presence of an interferon signature in individuals who are anti-nuclear antibody positive lacking a systemic autoimmune rheumatic disease diagnosis. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):41. doi: 10.1186/s13075-017-1243-y
30. Hua J, Kirou K, Lee C, Crow MK. Functional assay of type I interferon in systemic lupus erythematosus plasma and association with anti-RNA binding protein autoantibodies. *Arthritis Rheum.* 2006;54(6):1906-1916. doi: 10.1002/art.21890
31. Kennedy WP, Maciucia R, Wolslegel K, Tew W, Abbas AR, Chaivorapol C, et al. Association of the interferon signature metric with serological disease manifestations but not global activity scores in multiple cohorts of patients with SLE. *Lupus Sci Med.* 2015;2(1):e000080. doi: 10.1136/lupus-2014-000080
32. Menon M, Bradford HF, Haljasmagi L, Vanker M, Peterson P, Wincup C, et al. Inactive disease in lupus patients is linked to autoantibodies to type-I interferons that normalize blood IFN α and B cell subsets. *medRxiv.* 2021;04.07.21255049. doi: 10.1101/2021.04.07.21255049
33. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020;370(6515):eabd4585. doi: 10.1126/science.abd4585
34. Sarkar MK, Hile GA, Tsoi LC, Xing X, Liu J, Liang Y, et al. Photosensitivity and type I IFN responses in cutaneous lupus are driven by epidermal-derived interferon kappa. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(11):1653-1664. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213197
35. Braunstein I, Klein R, Okawa J, Werth VP. The interferon-regulated gene signature is elevated in subacute cutaneous lupus erythematosus and discoid lupus erythematosus and correlates with the cutaneous lupus area and severity index score. *Br J Dermatol.* 2012;166(5):971-975. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10825.x
36. Nzeusseu Toukap A, Galant C, Theate I, Maudoux AL, Lories RJ, Houssiau FA, et al. Identification of distinct gene expression profiles in the synovium of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1579-1588. doi: 10.1002/art.22578
37. Castellano G, Cafiero C, Divella C, Sallustio F, Gigante M, Pontrelli P, et al. Local synthesis of interferon-alpha in lupus nephritis is associated with type I interferons signature and LMP7 induction in renal tubular epithelial cells. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):72. doi: 10.1186/s13075-015-0588-3
38. Shiozawa S, Kuroki Y, Kim M, Hirohata S, Ogino T. Interferon-alpha in lupus psychosis. *Arthritis Rheum.* 1992;35(4):417-422. doi: 10.1002/art.1780350410
39. Paredes JL, Niewold TB. Type I interferon antagonists in clinical development for lupus. *Expert Opin Investig Drugs.* 2020;29(9):1025-1041. doi: 10.1080/13543784.2020.1797677
40. Chaichian Y, Strand V. Interferon-directed therapies for the treatment of systemic lupus erythematosus: a critical update. *Clin Rheumatol.* 2021;40(8):3027-3037. doi: 10.1007/s10067-020-05526-1
41. Goulden B, Isenberg D. Anti-IFN α R MAbs for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Biol Ther.* 2021;21(4):519-528. doi: 10.1080/14712598.2021.1841164
42. Peng L, Oganessian V, Wu H, Dall'Acqua WF, Damschroder MM. Molecular basis for antagonistic activity of anifrolumab, an anti-interferon- α receptor 1 antibody. *MAbs.* 2015;7(2):428-439. doi: 10.1080/19420862.2015.1007810
43. Riggs JM, Hanna RN, Rajan B, Zerrouki K, Karnell JL, Sagar D, et al. Characterisation of anifrolumab, a fully human anti-interferon receptor antagonist antibody for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med.* 2018;5(1):e000261. doi: 10.1136/lupus-2018-000261
44. Lin Chia Y, Santiago L, Wang B, Kuruvilla D, Wang S, Tummala R, et al. Exposure-response analysis for selection of optimal dosage regimen of anifrolumab in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2021 Feb 25;keab176. doi: 10.1093/rheumatology/keab176
45. Casey KA, Guo X, Smith MA, Wang S, Sinibaldi D, Sanjuan MA, et al. Type I interferon receptor blockade with anifrolumab corrects innate and adaptive immune perturbations of SLE. *Lupus Sci Med.* 2018;5(1):e000286. doi: 10.1136/lupus-2018-000286
46. Lub-de Hooge MN, de Vries EG, de Jong S, Bijl M. Soluble TRAIL concentrations are raised in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(6):854-858. doi: 10.1136/ard.2004.029058
47. Tanaka A, Tsukamoto H, Mitoma H, Kiyohara C, Ueda N, Ayano M, et al. Serum progranulin levels are elevated in patients with systemic lupus erythematosus, reflecting disease activity. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(6):R244. doi: 10.1186/ar4087
48. Bauer JW, Petri M, Batliwalla FM, Koeuth T, Wilson J, Slattery C, et al. Interferon-regulated chemokines as biomarkers of systemic lupus erythematosus disease activity: A validation study. *Arthritis Rheum.* 2009;60(10):3098-3107. doi: 10.1002/art.24803
49. Sjöstrand M, Johansson A, Agrawi L, Olsson T, Wahren-Herlenius M, Espinosa A. The expression of BAFF is controlled by IRF transcription factors. *J Immunol.* 2016;196(1):91-96. doi: 10.4049/jimmunol.1501061
50. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Лила АМ. Белимумаб в лечении системной красной волчанки: 20 лет фундаментальных исследований, 10 лет клинической практики. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(4):367-383. [Nasonov EL, Popkova TV, Lila AM. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: 20 years of basic research, 10 years of clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(4):367-383 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-367-383
51. Jacobi AM, Huang W, Wang T, Freimuth W, Sanz I, Furie R, et al. Effect of long-term belimumab treatment on B cells in systemic lupus erythematosus: Extension of a phase II, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum.* 2010;62(1):201-210. doi: 10.1002/art.27189
52. Furie R, Morand EF, Bruce IN, Manzi S, Kalunian K, Vital EM, et al. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic

- lupus erythematosus (TULIP-1): A randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumatol.* 2019;1(4):e208–e219. doi: 10.1016/S2665-9913(19)30076-1
53. Furie R, Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, Kalunian K, Brohawn P, et al.; CD1013 Study Investigators. Anifrolumab, an anti-interferon- α receptor monoclonal antibody, in moderate-to-severe systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(2):376–386. doi: 10.1002/art.39962
 54. Chatham WW, Furie R, Saxena A, Brohawn P, Schwetje E, Abreu G, et al. Long-term safety and efficacy of anifrolumab in adults with systemic lupus erythematosus: Results of a phase II open-label extension study. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(5):816–825. doi: 10.1002/art.41598
 55. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez C, et al.; TULIP-2 Trial Investigators. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2020;382(3):211–221. doi: 10.1056/NEJMoa1912196
 56. Jayne D, Rovin BH, Mysler E, Furie R, Houssiau F, Trasieva T, et al. POS0690 Randomized, controlled, phase 2 trial of type I IFN inhibitor anifrolumab in patients with active proliferative lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:592.
 57. Tummala R, Rouse T, Berglund A, Santiago L. Safety, tolerability and pharmacokinetics of subcutaneous and intravenous anifrolumab in healthy volunteers. *Lupus Sci Med.* 2018;5(1):e000252. doi: 10.1136/lupus-2017-000252
 58. Tanaka Y, Takeuchi T, Okada M, Ishii T, Nakajima H, Kawai S, et al. Safety and tolerability of anifrolumab, a monoclonal antibody targeting type I interferon receptor, in Japanese patients with systemic lupus erythematosus: A multicenter, phase 2, open-label study. *Mod Rheumatol.* 2020;30(1):101–108. doi: 10.1080/14397595.2019.1583833
 59. Felten R, Scher F, Sagez F, Chasset F, Arnaud L. Spotlight on anifrolumab and its potential for the treatment of moderate-to-severe systemic lupus erythematosus: evidence to date. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:1535–1543. doi: 10.2147/DDDT.S170969
 60. Tanaka Y, Tummala R. Anifrolumab, a monoclonal antibody to the type I interferon receptor subunit 1, for the treatment of systemic lupus erythematosus: An overview from clinical trials. *Mod Rheumatol.* 2021;31(1):1–12. doi: 10.1080/14397595.2020.1812201
 61. Koh JWH, Ng CH, Tay SH. Biologics targeting type I interferons in SLE: A meta-analysis and systematic review of randomised controlled trials. *Lupus.* 2020;29(14):1845–1853. doi: 10.1177/0961203320959702.
 62. Lee YH, Song GG. Anifrolumab for the treatment of active systemic lupus erythematosus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Z Rheumatol.* 2020 Nov 20. doi: 10.1007/s00393-020-00928-7
 63. Abdul Razzack A, Abdul Razzack S, Shenasan P, Shenasan N, Mishra S, Zarrar R, et al. POS0701 Anifrolumab, an anti-interferon- α receptor monoclonal antibody in systemic lupus erythematosus – A meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:600. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.2782
 64. Furie R, Morand EF, Askanase AD, Vital EM, Merrill JT, Kalyani RN, et al. Anifrolumab reduces flare rates in patients with moderate to severe systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2021;30(8):1254–1263. doi: 10.1177/09612033211014267
 65. Merrill JT, Werth V, Furie R, Morand EF, Kahlenberg J, Abreu G, et al. OP0131 Anifrolumab effects on rash and arthritis in patients with SLE and impact of interferon signal in pooled data from phase 3 trials. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:75–76. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.1471
 66. Isenberg D, Bruce IN, Furie R, Morand EF, Tanaka Y, Manzi S, et al. POS0683 Novel stringent outcome measures applied to the phase 2 and 3 anifrolumab trials. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:586–587. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.702
 67. Furie R, Morand EF, Bruce IN, Isenberg D, van Vollenhoven R, Abreu G, et al. What does it mean to be a british isles lupus assessment group-based composite lupus assessment responder? Post hoc analysis of 2 phase 3 trials. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Apr 28. doi: 10.1002/art.41778
 68. Furie R, Kalunian K, Merrill J, Abreu G, Tummala R. Lupus disease activity after cessation of anifrolumab treatment during the phase 2b MUSE trial follow-up period [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72(Suppl 10). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/lupus-disease-activity-after-cessation-of-anifrolumab-treatment-during-the-phase-2b-muse-trial-follow-up-period>
 69. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Takeuchi T, Abreu G, Tummala R, et al. POS0691 Effects of anifrolumab on renal disease in patients with SLE. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:592–593. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.1618
 70. Liu Y, Kaplan MJ. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: An update. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(5):441–448. doi: 10.1097/BOR.0000000000000528
 71. Chen HJ, Tas SW, de Winther MPJ. Type-I interferons in atherosclerosis. *J Exp Med.* 2020;217(1):e20190459. doi: 10.1084/jem.20190459
 72. Marieke C, Boshuizen S, de Winther MPJ. Interferons as essential modulators of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(7):1579–1588. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.305464
 73. Kirchler C, Husar-Memmer E, Rappersberger K, Thaler K, Fritsch-Stork R. Type I Interferon as cardiovascular risk factor in systemic and cutaneous lupus erythematosus: A systematic review. *Autoimmun Rev.* 2021;20(5):102794. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102794
 74. Casey KA, Smith MA, Sinibaldi D, Seto NL, Playford MP, Wang X, et al. Modulation of cardiometabolic disease markers by type I interferon inhibition in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(3):459–471. doi: 10.1002/art.41518
 75. Carlucci PM, Purmalek MM, Dey AK, Temesgen-Oyelakin Y, Sakhardande S, Joshi AA, et al. Neutrophil subsets and their gene signature associate with vascular inflammation and coronary atherosclerosis in lupus. *JCI Insight.* 2018;3(8):e99276. doi: 10.1172/jci.insight.99276
 76. Moore S, Juo HH, Nielsen CT, Tyden H, Bengtsson AA, Lood C. Neutrophil extracellular traps identify patients at risk of increased disease activity and cardiovascular comorbidity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2019;47:1652–1660.
 77. Purmalek MM, Carlucci PM, Dey AK, Sampson M, Temesgen-Oyelakin Y, Sakhardande S, et al. Association of lipoprotein sub-fractions and glycoprotein acetylation with coronary plaque burden in SLE. *Lupus Sci Med.* 2019;6(1):e000332. doi: 10.1136/lupus-2019-000332
 78. Cates AM, Holden VI, Myers EM, Smith CK, Kaplan MJ, Kahlenberg JM. Interleukin 10 hampers endothelial cell differentiation and enhances the effects of interferon α on lupus endothelial cell progenitors. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(6):1114–1123. doi: 10.1093/rheumatology/keu431
 79. Tummala R, Abreu G, Pineda L, Michaels MA, Kalyani RN, Furie RA, et al. Safety profile of anifrolumab in patients with active SLE: An integrated analysis of phase II and III trials. *Lupus Sci Med.* 2021;8(1):e000464. doi: 10.1136/lupus-2020-000464
 80. Merrill J, Kalunian K, Furie R, Winthrop K, Primakov P, Pineda L, et al. Herpes zoster events with anifrolumab in patients with active SLE: An integrated analysis of phase 2 and phase 3 trials [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(Suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/herpes-zoster-events-with-anifrolumab-in-patients-with-active-sle-an-integrated-analysis-of-phase-2-and-phase-3-trials>
 81. Toro-Domínguez D, Alarcón-Riquelme ME. Precision medicine in autoimmune diseases: Fact or fiction. *Rheumatology (Oxford).* 2021 May 18:keab448. doi: 10.1093/rheumatology/keab448
 82. Lever E, Alves MR, Isenberg DA. Towards precision medicine in systemic lupus erythematosus. *Pharmgenomics Pers Med.* 2020;13:39–49. doi: 10.2147/PGPM.S205079
 83. Psarras A, Emery P, Vital EM. Type I interferon-mediated autoimmune diseases: Pathogenesis, diagnosis and targeted therapy. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(10):1662–1675. doi: 10.1093/rheumatology/kew431
 84. Northcott M, Gearing LJ, Nim HT, Nataraja C, Hertzog P, Jones SA, et al. Glucocorticoid gene signatures in systemic lupus erythematosus and the effects of type I interferon: A cross-sectional and in-vitro study. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(5):e357–e370. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00006-0

85. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(4):233-247. doi: 10.1038/nri.2017.1
86. Franco LM, Gadkari M, Howe KN, Sun J, Kardava L, Kumar P, et al. Immune regulation by glucocorticoids can be linked to cell type-dependent transcriptional responses. *J Exp Med.* 2019;216(2):384-406. doi: 10.1084/jem.20180595
87. van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, Isenberg D, Kuhn A, Lerström K, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: Recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):958-967. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205139
88. Apostolopoulos D, Kandane-Rathnayake R, Louthrenoo W, Luo SF, Wu Y-J, Lateef A, et al. Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus with no clinical or serological disease activity: A multicentre cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2:e24-e30. doi: 10.1016/S2665-9913(19)30105-5
89. Bultink IEM, de Vries F, van Vollenhoven RF, Lalmohamed A. Mortality, causes of death and influence of medication use in patients with systemic lupus erythematosus vs matched controls. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(1):207-216. doi: 10.1093/rheumatology/keaa267
90. Lightstone L, Doria A, Wilson H, Ward FL, Larosa M, Bargman JM. Can we manage lupus nephritis without chronic corticosteroids administration? *Autoimmun Rev.* 2018;17(1):4-10. doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.002
91. van Vollenhoven R, Voskuyl A, Bertsias G, Aranow C, Aringer M, Arnaud L, et al. A framework for remission in SLE: Consensus findings from a large international task force on definitions of remission in SLE (DORIS). *Ann Rheum Dis.* 2017;76(3):554-561. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209519
92. Touma Z, Gladman DD, Su J, Anderson N, Urowitz MB. A novel lupus activity index accounting for glucocorticoids: SLEDAI-2K glucocorticoid index. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(8):1370-1376. doi: 10.1093/rheumatology/key103
93. Touma Z, Gladman DD, Zandy M, Su J, Anderson N, Urowitz MB. Identifying a response for the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity 2000 Glucocorticoid Index. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020 May 20. doi: 10.1002/acr.24261
94. Gao H, Wang Q, Yu X, Liu J, Bai S, Feng J, et al. Molecular mechanisms of glucocorticoid resistance in systemic lupus erythematosus: A review. *Life Sci.* 2018;209:383-387. doi: 10.1016/j.lfs.2018.08.038
95. Guiducci C, Gong M, Xu Z, Gill M, Chaussabel D, Meeker T, et al. TLR recognition of self nucleic acids hampers glucocorticoid activity in lupus. *Nature.* 2010;465(7300):937-941. doi: 10.1038/nature09102
96. Lepelletier Y, Zollinger R, Ghirelli C, Raynaud F, Hadj-Slimane R, Cappuccio A, et al. Toll-like receptor control of glucocorticoid-induced apoptosis in human plasmacytoid predendritic cells (pDCs). *Blood.* 2010;116(18):3389-3397. doi: 10.1182/blood-2010-05-282913
97. Felger JC, Haroon E, Woolwine BJ, Raison CL, Miller AH. Interferon-alpha-induced inflammation is associated with reduced glucocorticoid negative feedback sensitivity and depression in patients with hepatitis C virus. *Physiol Behav.* 2016;166:14-21. doi: 10.1016/j.physbeh.2015.12.013

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

Авдеева А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3057-9175>

Попкова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>